

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-268888

(43)Date of publication of application : 15.10.1996

(51)Int.Cl.

A61K 31/35  
A61K 31/35  
A61K 31/35  
// C07D493/10

(21)Application number : 07-069726

(71)Applicant : KYOWA HAKKO KOGYO CO LTD

(22)Date of filing : 28.03.1995

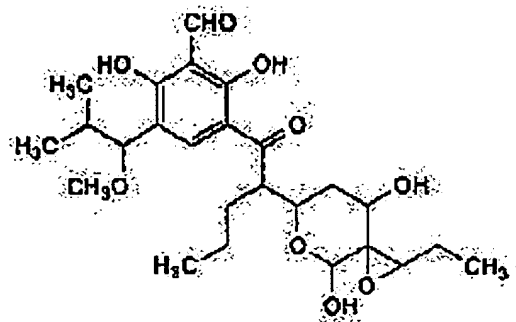
(72)Inventor : TAMAOKI TATSUYA  
SUGAWARA KATSURA  
HAMADA MASAKO  
NAKANO HIROFUMI  
MIZUKAMI TAMIO  
YAMASHITA NOBUNORI  
KOSAKA NOBUO  
SUGIYAMA TOMOYOSHI

## (54) PREVENTING AND THERAPEUTIC AGENT FOR OSTEOPOROSIS

### (57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain the subject new agent containing a specific compound as an active ingredient, having an excellent suppressing effect on bone resorption.

**CONSTITUTION:** This preventing and therapeutic agent for osteoporosis contains the compound of the formula UCS15A as an active ingredient. UCS15A is preferably obtained by culturing an actinomyces belonging to the genus Streptomyces, and then isolating and purifying. The daily dosage of the UCS15A is usually 0.1-2mg/kg for an adult. Specifically, e.g. the objective medicine is obtained as tablets e.g. by blending 100g UCS15A, 40g lactose, 18g corn starch and 10g CMC calcium, adding 10% aqueous solution of hydroxypropylcellulose and kneading, then granulating the kneaded liquid, preparing the granules by adding magnesium stearate, and finally tableting the obtained granules for



tableting.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-26888

(43) 公開日 平成8年(1996)10月15日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/35	ADT		A 6 1 K 31/35	ADT
	ABJ			ABJ
	ADF			ADF
// C 0 7 D 493/10			C 0 7 D 493/10	C

審査請求 未請求 請求項の数1 OL (全 4 頁)

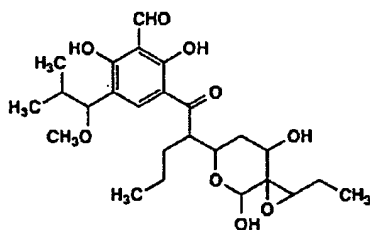
(21) 出願番号	特願平7-69726	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成7年(1995)3月28日	(72) 発明者	玉沖 達也 東京都町田市本町田2662-13
		(72) 発明者	菅原 桂 東京都町田市旭町3-6-6
		(72) 発明者	濱田 雅子 東京都世田谷区池尻4-34-13
		(72) 発明者	中野 洋文 東京都町田市中町3-9-13
		(72) 発明者	水上 民夫 東京都町田市本町田2141-69
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 骨粗鬆症予防および治療剤

(57) 【要約】

【目的】 新規な骨粗鬆症予防および治療剤を提供する。

【構成】 式 (I)



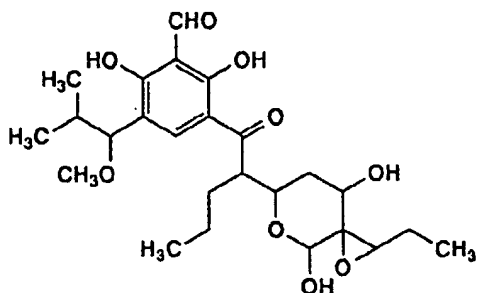
(I)

で表される化合物UCS15Aを有効成分として含有する骨粗鬆症予防および治療剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(1)

【化1】



で表される化合物UCS 15 Aを有効成分として含有する骨粗鬆症予防および治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規な骨粗鬆症予防および治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】微生物の代謝産物であるUCS 15 Aは、SI 4228と同一物質で殺菌作用(特開昭58-116686号公報、同63-22583号公報)、免疫抑制作用(特開昭61-293920号公報)、抗白癬菌作用(特開昭62-294619号公報)および抗腫瘍活性(特開昭63-48213号公報)を有することが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】骨粗鬆症は骨吸収の亢進によって骨が脆くなるなどの症状が起きている疾患で、特に閉経後の女性に多く見られる。従って亢進した骨吸収を抑制する薬剤は骨粗鬆症治療薬となり得ると考えられる。従来、治療薬としてはエストロゲン剤、カルシトニン、ビタミンDおよびカルシウム剤などが使用されている。しかしながら、これらによる治療も決して十分とはいえず、さらに優れた治療薬の開発が求められている。

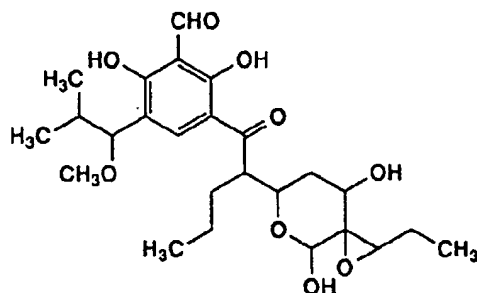
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、優れた骨吸収活性を有する治療薬の開発を目的として鋭意研究を行った結果、次式(1)で表される化合物が骨吸収を抑

制することを見だし、本発明を完成させた。本発明によれば、式(1)

【0005】

【化2】



【0006】で表される化合物UCS 15 Aを有効成分として含有する骨粗鬆症予防および治療剤が提供される。UCS 15 Aはストレプトマイセス(*Streptomyces*)属である放線菌を培地に培養し、培養物中に生成蓄積させ、該培養物中から精製単離することにより得られる(特開昭58-116686号公報)。

【0007】次にUCS 15 Aの骨吸収抑制作用について試験例で説明する。

試験例1：赤津らの報告[J. Bone Miner. Res. 7, 1297-1306 (1992)]に従って得られた破骨細胞を $\alpha$ MEM培地(10%牛胎児血清を含む)に懸濁し、象牙片(直径4 mm、厚さ200  $\mu$ m)を入れた96wellプレートにその懸濁液を100  $\mu$ l ( $5 \times 10^2$  cells)ずつ加えた。CO<sub>2</sub>インキュベーター内で2時間静置して破骨細胞を象牙片に接着させた後、この象牙片を取り出し、48wellプレートへ静かに移した。これにUCS 15 Aを含む培地を500  $\mu$ l添加して48時間培養した。培地から取り出した象牙片を0.1規定アンモニア水の入ったチューブへ移し、ソニケーターで20~30秒間処理して破骨細胞を取り除いた。象牙片を取り出して蒸留水でアンモニアを洗い流した後、ヘマトキシリン-エオジン(シグマ社製)染色液に浸して吸収窩を染色した。染色の終わった象牙片の面積(骨吸収窩面積)を顕微鏡写真から画像解析装置で測定し、下記式により骨吸収窩面積率を算出した。

【0008】

【数1】

【0009】結果を図1に示す。図1によれば、UCS 15 Aによる骨吸収窩面積の50%抑制濃度(IC<sub>50</sub>値)は $4 \pm 1.2 \mu$ Mであった。

【0010】試験例2：骨吸収抑制作用の測定をKennyの方法(Calcified Tissue International vol. 40, 212-218, 1987)に準拠した器官培養系を用いて行った。

【0011】生後5~6日目のddy系マウス新生児

を、カルシウムおよびマグネシウムを含まないダルベッコ修正リン酸緩衝食塩液(ギブコオリエンタル社製)で洗浄し、中央縫合線に沿って分割した。頭蓋冠の半分を熱で不活性化(56℃、20分間)した馬血清15%および子牛胎児血清2.5%を含むDMEM培地(ギブコ・オリエンタル社製)1.5 ml中で培養した。培養液に副甲状腺ホルモン

【PTH (シグマ社製)】10 nM (最終濃度) および各濃度 (最終濃度; 0.1~30  $\mu$ M) の試験化合物 (UCS15A) を加えた。培養は、空気95%、二酸化炭素5%の雰囲気中、37℃で96時間行い、48時間目に培養液を交換した。試験化合物のPTH増強の骨からのカルシウム溶出 (骨吸収) に対する作用を調べるために、対照群、PTH (10 nM) 群、試験化合物とPTH (10 nM) との併用群を作成した。骨吸収を、

48時間および96時間目に採取した培養液中のカルシウム濃度を指標として測定した。培養液中の総カルシウム濃度の測定には、カルシウムC-テストワコー (和光純薬) を用い、また下記式により骨吸収抑制率を算出した。

【0012】

【数2】

骨吸収抑制率 (%) =  $\frac{(C_p - C_{s+p})}{(C_p - C_o)} \times 100$   
 【0013】C<sub>o</sub>: PTHおよび試験化合物のいずれも含まない培養液中の総カルシウム濃度  
 C<sub>p</sub>: PTHのみで処理した培養液中の総カルシウム濃度  
 C<sub>s+p</sub>: PTHおよび試験化合物の両方で処理した培養液中の総カルシウム濃度結果を第1表に示す。

【0014】

【表1】

第1表

試験化合物 濃度 ( $\mu$ M)	カルシウム 濃度 (mg/dl)	骨吸収抑制率 (%)
対照	9.05 $\pm$ 0.11	—
PTH 10nM	13.13 $\pm$ 0.14*	—
+ UCS15A 0.1	13.03 $\pm$ 0.15	2 $\pm$ 7
0.3	13.18 $\pm$ 0.16	2 $\pm$ 5
1	12.93 $\pm$ 0.10	5 $\pm$ 3
3	12.62 $\pm$ 0.26*	13 $\pm$ 7
10	11.01 $\pm$ 0.11**	52 $\pm$ 5
30	8.83 $\pm$ 0.06**	106 $\pm$ 4

\* p < 0.01 vs 対照

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01 vs PTH 10 nM (N=3)

【0015】第1表によれば、UCS15Aは3  $\mu$ M以上でPTH10 nM刺激による骨吸収を有意に抑制し、50%抑制濃度 (IC<sub>50</sub>値) は6.6  $\pm$  0.9  $\mu$ Mであった。上記の試験結果より、UCS15Aは優れた骨吸収抑制作用を有し、骨粗鬆症など骨代謝疾患の予防および治療に有用である。UCS15Aはそのままあるいは各種の医薬組成物として経口的または非経口的に投与される。このような医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤、点滴剤などが挙げられる。

【0016】上記剤形の製剤化には、通常知られた方法が適用され、例えば各種の賦形剤、潤滑剤、結合剤、崩壊剤、懸濁化剤、等張化剤、乳化剤、吸収促進剤などを含有していてもよい。医薬組成物に使用される担体としては、例えば水、注射用蒸留水、生理食塩水、グルコース、フラクトース、白糖、マンニット、ラクトース、澱粉、コーン・スターチ、セルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、タルク、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、尿素、シリコーン樹脂、ソルビタン

脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステルなどが挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜選択される。

【0017】UCS15Aの投与量は、目的とする治療効果、投与方法、治療期間、患者の年齢、体重などにより決められるが、経口もしくは非経口の投与方法 (例えば、注射、点滴、坐剤による直腸投与など) により、通常成人1日当たり0.1~2 mg/kgである。次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【0018】

【実施例】

実施例1 錠剤

UCS15A 100g、ラクトース 40g、コーンスターチ 18gおよびカルボキシメチルセルロースカルシウム 10gを混合し、10%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を加えて常法により練合する。この練合液を1.0 mmのバスケットを取り付けた押し出し造粒機で造粒し、ステアリン酸マグネシウムを加えて整粒して打錠用顆粒とし、常法により打錠を行って、1錠剤 (170 mg) 中にUCS15Aを100 mg含む8 mm径の錠剤を得る。

【0019】実施例2 カプセル剤

UCS15A 50g、ラクトース 80gおよびポテトスター

チ 38gからなる混合物に、10%ヒドロキシプロピルセル  
ローズ水溶液を加えて練合し、以下実施例1と同様に造  
粒し、ステアリン酸マグネシウムを加えてカプセル充填  
機によりハードカプセルに充填し、常法により1カプセ  
ル (170 mg) 中にUCS 15 Aを 50 mg含むカプセル剤  
を得る。

【0020】実施例3 ソフトカプセル剤

10 gのUCS 15 Aを100 gの大豆油に溶かし、得られ  
た溶液を常法によりカプセルに注入することにより、1

カプセルあたり10 mgのUCS 15 Aを含むソフトカプ  
セル剤を得る。

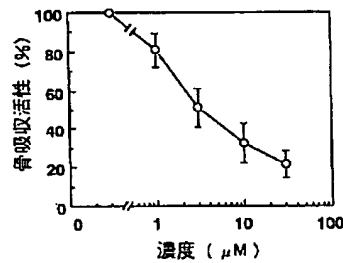
【0021】

【発明の効果】本発明により、優れた骨吸収抑制を有す  
る骨粗鬆症予防および治療剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【図1】 破骨細胞によって引き起こされる象牙片の骨  
吸収に対するUCS 15 Aの抑制作用を示す。

【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 山下 順範  
東京都町田市中町3-9-9

(72)発明者 小坂 信夫  
静岡県駿東郡長泉町中土狩904-31  
(72)発明者 杉山 朋美  
静岡県沼津市沼北町2-15-26